

ryf

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>6</sup>

A61K 31/70

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98110020.1

[43]公开日 1999 年 7 月 21 日

[11]公开号 CN 1223116A

[22]申请日 98.1.14 [21]申请号 98110020.1  
[71]申请人 张志宏  
地址 250012 山东省济南市普利街太虎石巷 3 号  
济南市药材站  
[72]发明人 张志宏

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 防齐霉素肠溶制剂

[57]摘要

本发明涉及阿齐霉素肠溶制剂,包括药物内芯、隔离层、肠衣层,药物内芯的成分为阿齐霉素、淀粉、低取代羟丙基纤维素,隔离层成分主要为羟丙基甲基纤维素,吐温-80,肠衣层的主要成分为欧巴代或丙烯酸树脂 II、III 号。本发明与普通阿齐霉素片剂、胶囊比较,具有在胃液中稳定,肠道中溶解吸收快,生物利用度高的优点,且常规工艺制备,易实现工业化生产。

ISSN 1008-4274

专利文献出版社出版

## 权 利 要 求 书

1. 阿齐霉素肠溶制剂, 包括药物内芯、隔离层、肠衣层, 其特征在于肠溶制剂包括片剂和胶囊(微丸胶囊), 片剂的片芯成份为阿齐霉素100-250mg、淀粉20-60mg、低取代羟丙基纤维素10-30mg, 隔离层的成份为羟丙基甲基纤维素2-6mg、吐温-80 1-4mg, 肠衣层的成份为欧巴代8-16mg; 胶囊(微丸胶囊)的丸芯的成份为阿齐霉素100-250mg, 乳糖350-450mg、微晶纤维素70-130mg, 隔离层的成份为羟丙基甲基纤维素, 5-15mg, 吐温-80 7-10mg, 肠衣层的成份为丙烯酸树脂Ⅱ号10-18 mg, 丙烯酸树脂Ⅲ号, 9-15mg, 邻苯二甲酸二乙酯5-15mg。

# 说明书

## 阿齐霉素肠溶制剂

本发明涉及阿齐霉素肠溶制剂,属于西药制剂技术领域。

阿齐霉素是一种大环内酯类抗生素,临床广泛用于治疗各种细菌引起的呼吸道、皮肤、软组织及泌尿生殖系统感染。常见剂型为普通片剂、胶囊、糖浆等口服制剂。近期研究表明阿齐霉素在0.1 N HCL介质中30分钟降解68%,70分钟降解达84%。在人工胃液中(PH=1.3)15分钟降解35.0%,30分钟降解57%,充分说明阿齐霉素于胃酸不稳定,降解速度快,药物在胃中已大部分受到破坏,明显影响临床疗效。有文献报导,阿齐霉素口服制剂的生物利用度约为37%,体内对小鼠的金葡萄菌感染的ED50保护剂量为60mg/kg,是注射给药剂量的5倍左右。而体外临床多种菌种抑菌试验,用量与注射用阿齐霉素相等,也说明普通制剂因胃酸破坏,影响疗效。

本发明的目的是针对上述问题,提供一种可以避免胃酸破坏,在肠道迅速溶解、吸收、生物利用度高的阿齐霉素肠溶制剂,包括片剂、胶囊(微囊、胶囊)。

本发明的技术要点是在普通口服制剂(片剂、胶囊)的基础上,选用了羟丙基甲基纤维素包制隔离衣,避免碱性阿齐霉素和外层肠溶材料相互反应,影响崩解,选用PH5-6.8范围内溶解的肠溶材料丙烯酸树脂、欧巴代、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素,包制肠溶衣而成。本发明肠溶制剂,口服给药后在人体胃部保持完整,不泄漏药物,而进入幽门后,在PH(5时,肠溶衣迅速溶解,崩解,释放阿齐霉素药物,肠道迅速吸收,从而达到提高生物利用度和疗效的目的。

本发明阿齐霉素肠溶制剂,包括药物内芯、隔离层、肠衣层,其特征在于肠溶制剂包括片剂和胶囊(微丸胶囊),片剂的片芯成份为阿齐霉素100-250mg、淀粉20-60mg、低取代羟丙基纤维素10-30mg,隔离层的成份为羟丙基甲基纤维素2-6mg,吐温-80 1-4mg,肠衣层的成份为欧巴代8-16mg;胶囊(微丸胶囊)的丸芯成份为阿齐霉素100-250mg、乳糖350-450mg、微晶纤维素70-130mg,隔离层的成份为羟丙基甲基纤维素5-15mg,吐温-80 7-10mg,肠衣层的成份为丙烯酸树脂II号10-18mg,丙烯酸树脂III号9-15mg,邻苯二甲酸二乙酯5-15mg。阿齐霉素肠溶剂片剂,肠衣层也可采用邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素。

本发明阿齐霉素肠溶制剂的制备方法,采用常规方法制药物内芯

和包制隔离层、肠衣层。

本发明阿齐霉素肠溶制剂, 如肠溶片剂与现有临床使用的普通片剂、胶囊比较, 具有在胃酸中稳定的特点。在人工胃液(含蛋白酶)和0.1M盐酸溶液中放置1小时, 普通片剂、胶囊仅剩 5.6%和2.3%, 而肠溶片剂98.5%保留。本发明阿齐霉素肠溶制剂。生物利用度也明显高于普通制剂。实验结果如下:

男性健康志愿者4名, 经体检及肝、肾功能检查均正常。每名受试者均接受2次给药, 即单剂空腹口服阿齐霉素胶囊(0.25 g/粒, 美国Pifzer公司产品)及肠溶阿齐霉素胶囊(0.25g/粒, 自制, 批号970509)各500mg经服药后0-144h 内在不同时间取血, 以微生物法测定, 按Bennet等的琼脂大平皿弥散法进行, 测试菌为藤黄八叠球菌, 以标准曲线法测读结果, 最低检测限为0.005 mg/L。

测得的血药浓度数据以3P87程序在NEC 微机上进行各项药物动力学参数计算, 其结果见表1。

表1 两种阿齐霉素制剂的人体生物利用度

	C <sub>max</sub> (mg/L)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (h·mg/L)
胶囊	0.4	2.64	1.08	6.4
肠溶微丸	0.56	3.2	1.2	8.9

结果证实本肠溶微丸与普通胶囊比较的相对生物利用度为139%。

本发明阿齐霉素肠溶制剂, 与普通阿齐霉素片剂、胶囊比较具有在胃液中稳定, 肠道溶解吸收速度快、生物利用度高的优点, 且常规工艺制备, 易实现工业化生产。

本发明实施例:

例1 肠溶阿齐霉素1片

(1) 片芯

处方	1000片用量
阿齐霉素	250g
淀粉	40g
低取代羟丙基纤维素	20g

制备: 称取阿齐霉素、淀粉、低取代羟丙基纤维素分别粉碎过 80目筛, 按处方量称样、混合, 用2 % 羟丙基甲基纤维素的乙醇水溶液

(80%) 适量, 制软材过16目筛, 制粒, 50-60℃干燥, 用18目筛整粒。测定颗粒含量, 压片, 即得, 每片重312mg, 含阿齐霉素250mg。

## (2) 隔离层

### 处方

羟丙基甲基纤维素	2g
吐温-80	1g
乙醇	80ml
水	20ml

配液: 取处方量羟丙基甲基纤维素分散在定量的乙醇中, 搅匀后, 加入适量水, 溶解均匀至澄明溶液过100目尼龙筛备用。

制备: 取500g阿齐霉素片, 置于糖衣锅中启动后预热片芯温度30℃, 调整转速为5-8转/分, 用元气喷枪将羟丙基甲基乙醇水溶液喷雾包衣, 每片增重6mg, 然后取出于40℃下干燥过夜。

## (3) 肠溶衣

### 处方:

欧巴代0Y-P	15g
乙醇	80ml
水	20ml

配液和包衣均同隔离层, 每片增重约12mg, 然后取出40℃干燥过夜即得。

## 例2 肠溶阿齐霉素微丸

### (1) 微丸处方

阿齐霉素	250g
乳糖	400g
微晶纤维素	100g

制备: 取三种原料、辅料, 用2%聚乙烯吡咯烷酮水溶液制得, 直径为0.5-0.7mm。

### (2) 包制隔离层

#### 处方:

羟丙基甲基纤维素	2g
吐温-80	1g
乙醇	80ml
水	20ml

配制和包衣同例1调节包衣锅转速为50转/分, 风温控制在40℃左

右, 间隔喷雾隔离层, 微丸增重2%, 取出40℃下干燥即得。

(3) 肠溶衣

处方:

丙烯酸树脂Ⅱ号	2.5g
丙烯酸树脂Ⅲ号	2.5g
邻苯二甲酸二乙醇	2g
乙醇	100ml

配制和包衣同隔离层, 微丸增重4%, 取出40℃下干燥分装于0号胶囊, 每粒含阿齐霉素250mg。

例3 肠溶阿齐霉素片

(1) 片芯

处方: 1000片用量

阿齐霉素	100g
淀粉	16g
低取代羟丙基纤维素	8g

制备: 同例1 每片重124mg, 含阿齐霉素100mg。

(2) 隔离层

处方:

羟丙基甲基纤维素	2g
吐温80	1g
乙醇	80ml
水	20ml

配液: 同例1

制备: 同例1, 每片增重4mg。

(3) 肠溶衣

处方:

邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素	5g
乙醇	80ml
水	20ml

配液和包衣均同隔离层, 每片增重8mg, 然后取出40℃下, 干燥过夜即得。